



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 luglio 2020
EMA/402130/2020

Raccomandazioni dell'EMA sui test DPD prima del trattamento con fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina

Il 30 aprile 2020 l'EMA ha raccomandato che i pazienti siano sottoposti a test per verificare l'assenza dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare la terapia antitumorale con fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (goccia a goccia) o con i medicinali correlati capecitabina e tegafur.

Poiché il trattamento delle infezioni micotiche gravi con flucitosina (un altro medicinale correlato al fluorouracile) non deve essere ritardato, non è necessario sottoporre a test i pazienti per determinare l'eventuale deficit di DPD prima che inizino il trattamento.

Ai pazienti che soffrono di deficit completo di DPD non deve essere somministrato alcun medicinale a base di fluorouracile. Nei pazienti con deficit parziale, il medico può prendere in considerazione l'avvio della terapia antitumorale a dosi inferiori alla norma o l'interruzione del trattamento con flucitosina qualora si manifestino effetti indesiderati gravi.

Queste raccomandazioni non riguardano i medicinali a base di fluorouracile utilizzati sulla cute per affezioni quali cheratosi attinica e verruche, in quanto attraverso la cute vengono assorbiti solo livelli molto bassi del medicinale.

Una frazione significativa della popolazione generale presenta deficit di DPD ⁽¹⁾, l'enzima necessario per degradare il fluorouracile e i medicinali correlati capecitabina, tegafur e flucitosina. Di conseguenza, in seguito al trattamento con questi medicinali, il fluorouracile può accumularsi nel sangue dei soggetti trattati provocando effetti indesiderati gravi e potenzialmente letali quali neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi necessari per combattere le infezioni), neurotossicità (danni al sistema nervoso), diarrea grave e stomatite (infiammazione della mucosa della bocca).

Per testare il deficit di DPD nei pazienti è possibile misurare il livello di uracile (una sostanza scomposta dalla DPD) nel sangue o verificare la presenza di alcune mutazioni (variazioni) nel gene per la DPD. Devono essere tenute in considerazione le linee guida cliniche pertinenti.

⁽¹⁾ Fino al 9 % della popolazione caucasica presenta bassi livelli di enzima DPD funzionale e fino allo 0,5 % ne è del tutto privo.



Informazioni per i pazienti

Trattamento con fluorouracile, capecitabina o tegafur

- Prima di iniziare la terapia antitumorale con fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (goccia a goccia), capecitabina o tegafur, il medico deve sottoporLa a un esame per verificare la presenza di enzima DPD funzionale.
- In caso di deficit completo noto di DPD, non Le saranno somministrati questi trattamenti in quanto incrementano il rischio di effetti indesiderati gravi e potenzialmente letali.
- In caso di deficit parziale di DPD, il medico può iniziare il trattamento a basse dosi, che possono essere aumentate in assenza di effetti indesiderati gravi.
- Se sa di possedere un deficit parziale di DPD o se un Suo familiare presenta un deficit parziale o completo di DPD, consulti il medico o il farmacista prima di assumere questi medicinali.
- Se sta utilizzando fluorouracile applicato sulla cute per affezioni quali la cheratosi attinica e le verruche, il test DPD non è necessario poiché il livello di fluorouracile assorbito nell'organismo attraverso la cute è molto basso.
- Se ha domande in merito al trattamento o ai test DPD, si rivolga al medico o al farmacista.

Trattamento con flucitosina

- La flucitosina è un medicinale correlato al fluorouracile impiegato per il trattamento di gravi infezioni micotiche e da lieviti, tra cui alcune forme di meningite (infiammazione delle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale).
- Poiché la flucitosina potrebbe dover essere somministrata con urgenza, i test DPD pre-trattamento (che possono richiedere fino a una settimana) non sono necessari al fine di evitare ritardi nell'inizio della terapia.
- Se soffre di deficit completo noto di DPD, non Le deve essere somministrata flucitosina a causa del rischio di effetti indesiderati potenzialmente letali.
- In caso di effetti indesiderati, il medico può valutare l'eventualità di interrompere il trattamento con flucitosina. Il medico può anche prendere in considerazione un test dell'attività della DPD, poiché il rischio di effetti indesiderati gravi è più elevato nei pazienti con bassa attività della DPD.
- Se ha domande in merito al trattamento o ai test DPD, si rivolga al medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

Fluorouracile, capecitabina e tegafur

- I pazienti con deficit di DPD parziale o completo sono maggiormente a rischio di tossicità grave durante il trattamento con fluoropirimidine (fluorouracile, capecitabina, tegafur). Si consiglia pertanto di effettuare il test del fenotipo e/o del genotipo prima di iniziare il trattamento con fluoropirimidine.
- Il trattamento con medicinali contenenti fluorouracile, capecitabina o tegafur è controindicato in pazienti con deficit completo noto di DPD.
- Nei pazienti con deficit parziale individuato di DPD deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta.

- Il monitoraggio terapeutico del farmaco per il fluorouracile può migliorare gli esiti clinici nei pazienti che ricevono infusioni continue di fluorouracile.

Flucitosina

- Al fine di evitare ritardi nell'inizio del trattamento con flucitosina, non è necessario effettuare test pre-trattamento per il deficit di DPD.
- Il trattamento con flucitosina è controindicato nei pazienti con deficit completo noto di DPD a causa del rischio di tossicità potenzialmente letale.
- In caso di tossicità da farmaco, occorre prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con flucitosina. È possibile considerare la determinazione dell'attività della DPD nei casi di tossicità da farmaco confermata o sospetta.

Due comunicazioni destinate agli operatori sanitari (una relativa a fluorouracile, capecitabina e tegafur e una distinta per la flucitosina) sono state inviate agli operatori sanitari che prescrivono, preparano e distribuiscono o somministrano i medicinali. Tali comunicazioni sono state inoltre pubblicate su una [pagina dedicata](#) del sito web dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Il riesame riguarda i medicinali a base di fluorouracile somministrati per iniezione o applicati sulla cute nonché i medicinali contenenti capecitabina e tegafur assunti per via orale (i cosiddetti profarmaci del fluorouracile), che vengono convertiti in fluorouracile nell'organismo. Riguarda inoltre il medicinale antimicotico flucitosina, che viene somministrato per iniezione o assunto per via orale e che viene in parte convertito in fluorouracile nell'organismo.

Il fluorouracile somministrato per iniezione o infusione e i suoi profarmaci sono utilizzati per il trattamento di vari tipi di cancro. Agiscono interferendo con gli enzimi coinvolti nella sintesi di nuovo DNA, bloccando in tal modo la crescita delle cellule tumorali.

Il fluorouracile applicato sulla cute è utilizzato per varie affezioni cutanee tra cui cheratosi attinica e verruche cutanee.

La capecitabina è stata autorizzata tramite l'EMA con la denominazione commerciale Xeloda nonché come vari medicinali generici. Un medicinale contenente tegafur è stato autorizzato tramite l'EMA con la denominazione commerciale Teysuno.

Alcuni medicinali contenenti tegafur e capecitabina sono stati autorizzati anche a livello nazionale, così come tutti i medicinali a base di fluorouracile e flucitosina.

Maggiori informazioni sulla procedura

Il riesame è stato avviato a marzo 2019 su richiesta dell'Agenzia francese di regolamentazione per i medicinali ANSM, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

Il riesame è stato condotto innanzitutto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni.

Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea che, tra il 3 luglio e il 7 luglio 2020, ha emesso decisioni definitive giuridicamente vincolanti per i medicinali interessati, applicabili in tutti gli Stati membri dell'UE.